

Stent stentowi nie jest równy

prof. dr hab. n. med. Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa;
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa



Niewątpliwie stenty wieńcowe zrewolucjonizowały kardiologię inwazyjną. Dzisiaj wręcz trudno uwierzyć, że kiedyś mogliśmy liczyć tylko na skuteczność balonika angioplastycznego (POBA) i na ewentualną pomoc kardiochirurga w sytuacji wystąpienia poważnych powikłań, takich jak istotna dyssekcja, nagłe zamknięcie tętnicy czy jej perforacja. Wyniki badania STRESS [1, 2] i doświadczenia zespołu Colombo z Mediolanu [3] związane z poszukiwaniem optymalnego protokołu implantacji stentu (rola IVUS i wysokich ciśnień) stanowiły prawdziwy przełom w praktyce klinicznej. Doskonale wyniki dostępnych w tamtym okresie stentów Palmaz-Schatza (stent Giantourco-Roubin znacznie mu ustępował) w stosunku do POBA uruchomiły wręcz lawinę projektów skierowanych na tworzenie nowych stentów. W bardzo krótkim czasie na rynku pojawiło się wiele nowych produktów (m.in. MultiLink, NIR), które osiągały nie gorsze wyniki niż pierwowzór stentu wieńcowego, za który przyjęło się uważać stent P-S. Mimo że po drodze odkrywano wyjątki od powyższej reguły (np. stenty pokryte złotem czy tzw. plecione), to przyjmowano, że istnieje coś takiego jak efekt klasy, dlatego operator przy wyborze kierował się bardziej tym, co posiadał i co znał, zakładając że efekt końcowy zawsze będzie taki sam. Niewątpliwie takie podejście nadal nie jest obce kardiologom interwencyjnym.

Bardzo szybko okazało się, że metalowe stenty wieńcowe (BMS) nie są idealnymi urządzeniami, a ich największym ograniczeniem jest restenoza, czyli nawrotne zwężenie wieńcowe (średnio ok. 20%). Na szczęście stosunkowo szybko powiązano możliwości stentu jako „wehikułu” dla substancji mogących działać lokalnie, w miejscu dokonywanego zabiegu. I w ten oto sposób udało się zrealizować ideę „leku działającego miejscowo, osiągając efektywność kliniczną bez stosowania dużych dawek.

W 2001 r. wyniki badania RAVEL, w którym zastosowano stent Cypher [4], wydawały się dowodzić, że znaleziono panaceum na restenozę (0% po 6 miesiącach). I chociaż ten wynik uległ pogorszeniu po roku obserwacji [5], co potwierdzały inne badania z powyższym stentem oraz późniejsze ze stentem Taxus, to postęp w walce z restenozą w stencie był niepodważalny.

Jednak i wtedy powtórzyła się sytuacja znana z czasów stentów BMS. Firmy ruszyły do prac nad nowymi wersjami

stentów uwalniających leki antyproliferacyjne (DES), niezłomie wierząc, że podobnie jak w przypadku BMS, również dla DES będzie można ogłosić efekt klasy. I chociaż pojawiały się pierwsze prace porównujące dostępne w tym pierwszym okresie stenty DES, to brakowało jednoznacznych końcowych ustaleń przekładających się na praktykę kliniczną. Ponadto podczas Światowego Kongresu Kardiologii w Barcelonie w 2006 r. pojawiło się doniesienie (Eduardo Camenzind) wskazujące, że implantacja stentów DES wiąże się z ogromnym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy w stencie (IST), przede wszystkim późnej i bardzo późnej. Co prawda ponowne analizy szerszych danych, uwzględniających informacje niedostępne wspomnianemu badaczowi, nie były już tak zatrważające, jednak wskazywały, że taki związek pomiędzy DES i IST nie powinien być lekceważony (!).

Ta sytuacja oczywiście spowodowała, że przemysł we współpracy z naukowcami stosunkowo szybko określił, które z parametrów DES są newralgiczne dla ograniczenia czy wręcz wyeliminowania nie tylko restenozy, ale i IST.

I tutaj dochodzimy do znaczenia badania LEADERS [6]. Była to wg mojej wiedzy pierwsza próba porównująca stenty tak diametralnie różniące się między sobą. Cypher (Cordis) to stent gruboprzędłowy (*strut's thickness* — 140 μm), pokryty trwałym polimerem (przez wielu badaczy obarczany winą za późną i bardzo późną zakrzepicę), zawierający sirolimus, natomiast Biomatrix (Biosensors) to już właściwie stent drobnoprzędłowy (*strut's thickness* — 112 μm), pokryty biodegradowalnym polimerem tylko od strony ściany naczyń wymieszany z syntetyczną pochodną sirolimusa — biolimumem. Jest to zatem porównanie DES pierwszej z DES praktycznie trzeciej generacji (!). Teoretycznie te różnice w konstrukcji przemawiały na korzyść stentu Biomatrix, bo przecież drobniejsze przędło oznacza mniejszy odczyn proliferacyjny (badania ISAR-Stereo 1,2), a „znikający” z czasem polimer zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia IST. Największą niepewnością była „moc biolimusa” w stosunku do potwierdzonej klinicznie efektywności sirolimusa, wyrażanej bardzo małą wartością tzw. późnej utraty światła.

Wyniki uzyskane w czasie 4-letniej obserwacji chorych leczonych w ramach badania LEADERS zmuszają niewątpliwie do refleksji. I tak, po pierwsze, dowodzą one, że prace w założeniu „ulepszające” teoretycznie dobrze funkcjonujące urządzenia (w tym przypadku stent Cypher) są nieodzowne dla osiągnięcia lepszych wyników terapii choroby wieńcowej. Po drugie, nie wszystkie teoretycznie słuszne założe-

nia muszą zostać potwierdzone w obiektywnym randomizowanym badaniu klinicznym (*vide* występowanie restenoz w obu grupach). I po trzecie, mając na rynku tak szeroką gamę stentów lekowych, powinniśmy przy ich wyborze kierować się przede wszystkim tzw. „twardymi faktami medycznymi” (najlepiej odsetek MACE), których dostarczają obiektywne badania kliniczne. Dlatego nie powinna dziwić rekomendacja ESC zawarta w wytycznych na temat rewaskularyzacji, a dotycząca tylko stentów sprawdzonych w ramach badań randomizowanych. Jeszcze dalej poszła FDA, wręcz zmuszająca firmy chcące wejść na rynek amerykański do przeprowadzania badań nad nowymi stentami typu DES w ramach zaplanowanych przez nią protokołów (!). Takie restrykcyjne podejście nie spotyka się co prawda z powszechną akceptacją, jednak należy pamiętać, że stent charakteryzuje się nie tylko właściwościami podporowymi, ale sam w sobie jest ciałem obcym dla organizmu człowieka i to pokrytym mieszaniną leku antyproliferacyjnego i nośnika. I właśnie o tych aspektach działania stentów często zapominamy, kierując się w swoich wyborach bardziej jego wymiarami i właściwościami fizykalnymi, wpływającymi na sam proces implantacji (ważne dla tzw. trudnych zmian).

Podsumowując ten nieco przydługi komentarz, pozwolę sobie stwierdzić, że 4-letnie wyniki badania LEADERS mocno sugerują, iż kierunek rozwoju stentu uwzględniający redukcję grubości jego przeseł oraz zastosowanie biodegra-

dowalnego nośnika leku z grupy „-olimus” skutkuje ograniczeniem niekorzystnych zdarzeń sercowych, w tym głównie późnej zakrzepicy w stencie — powikłania o bardzo wysokiej śmiertelności.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Savage MP, Fischman DL, Rake R et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 307–311.
2. Savage MP, Fischman DL, Schatz RA et al. Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following stent implantation compared with balloon angioplasty. *Clin Cardiol*, 2002; 25: 213–217.
3. Gerber RT, Latib A, Ielasi A et al. Defining a new standard for IVUS optimized drug eluting stent implantation: the PRAVIO study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009; 74: 348–356.
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1773–1780.
5. van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA et al. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart*, 2005; 91: 507–512.
6. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2011; 378: 1940–1948.